

2024

## **“Acceptation” et tolérance des allogreffes : nouveau concept**

### *New insight into “allograft acceptance” and tolerance*

Thomas E. STARZL, M.D., Ph D.\*

#### **RÉSUMÉ**

*La découverte du microchimérisme dans la transplantation de rein et de foie a permis de mieux comprendre « l'acceptation » des allogreffes, l'analyse des problèmes de conditionnement et la recherche de nouvelles orientations dans le traitement des greffes. En fonction de ce nouveau concept, seront ici discutées les relations avec les maladies infectieuses provoquées par des micro-organismes non cytopathologiques, les réponses aux questions autrefois posées, la réaction immunologique et les implications dans le domaine de l'immunologie générale.*

**MOTS-CLÉS :** TRANSPLANTATION MOELLE OSSEUSE. TRANSPLANTATION REIN. TRANSPLANTATION FOIE. CHIMÈRE TRANSPLANTATION. CELLULE DENDRITIQUE. CONDITIONNEMENT GREFFE. HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE.

#### **SUMMARY**

*Discovery of microchimerism in kidney and liver transplantation provided an important framework for a better understanding of allograft acceptance, for analysis of management problems and for therapeutically oriented transplanted research. In these new concept correlations with infectious diseases caused by non cytopathic micro organisms, previous enigmas, immunologic reaction, counter argument and general immunologic implications are discussed.*

**KEY-WORDS (Index Medicus) :** BONE MARROW TRANSPLANTATION. KIDNEY TRANSPLANTATION. LIVER TRANSPLANTATION. TRANSPLANTATION CHIMERA, immunology. DENDRITIC CELLS. TRANSPLANTATION CONDITIONING. HYPERSENSIBILITY, delayed.

\* From the Transplantation Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, 15213, and the Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Zurich.

*Tirés-à-part :* Thomas E. STARZL, 3601 Filth Avenue. Pittsburg, Pennsylvania 152313.

*Article reçu le 27 janvier 1998, accepté le 27 janvier 1998.*

## **MICROCHIMÉRISME. DOUBLE MOUVEMENT DES CELLULES DU DONNEUR ET DU RECEVEUR**

Avec Rolf Zinkernagel, j'ai proposé une théorie pour expliquer les phénomènes observés dans la transplantation et les maladies infectieuses : l'immunité adaptative est gouvernée par la migration et la localisation de l'antigène [1]. J'ai développé cette idée quand nous avons découvert, par les techniques d'immunocytochimie et de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), un microchimérisme dans le sang ou les tissus de trente receveurs d'organes (foie ou rein), deux ans et demi à trente ans après leur greffe [2, 3]. Le chimérisme établit une relation entre les greffes de moelle et celles des autres organes.

Les cellules du donneur appartiennent à de multiples lignées, mais paradoxalement beaucoup d'entre elles sont des cellules dendritiques (CD), c'est-à-dire celles qui ont la capacité de présenter l'antigène [4]. Sur un seul échantillon d'un patient greffé, on peut ne pas observer les leucocytes du donneur, dont le taux varie en fonction du temps [5]. À l'opposé, chez les rongeurs, après des greffes de longue durée, les cellules du donneur, cellules dendritiques (CD) et/ou l'ADN du donneur sont toujours mis en évidence par ces techniques fines [6, 8]. D'abord dans le sang et les organes lymphoïdes de l'hôte ces leucocytes du donneur se répartissent, entre le deuxième et le troisième mois, dans les organes non lymphoïdes [9].

En plus de cette migration des cellules du donneur dans les greffes d'organes bien tolérées, il y a aussi présence de leucocytes de l'hôte dans le greffon, dont elles n'altèrent pas la fonction [3]. Ce double mouvement des cellules du greffon et des cellules de l'hôte constitue une chimère. L'image inversée est observée dans les greffes de moelle [10] : on y a démontré que la présence d'une population résiduelle de cellules de l'hôte était importante pour le maintien de ce chimérisme [11].

## **RÉPONSES AUX PREMIÈRES QUESTIONS**

Ces découvertes sont importantes pour mieux comprendre « l'acceptation » des allogreffes, l'analyse des problèmes de conditionnement et la recherche de nouvelles orientations dans le traitement des allogreffes. Dans ce nouveau concept des réactions à deux voies, les leucocytes du donneur dans l'organe du receveur sont soit des cellules de rejet, soit des cellules qui peuvent atténuer ou faire disparaître la réaction de l'hôte contre le greffon (HVG), celle du greffon contre l'hôte (GVH), chacune d'elle pouvant induire une absence de réaction non spécifique (tolérance) contre l'autre [2, 3, 10].

La suppression de cellules de l'hôte avant la greffe de moelle, mais pas avant les transplantations d'organes, modifie cet équilibre entre les deux réactions immunologiques et est responsable des différences de réaction immunitaire dans les différents types de transplantation (Tableau 1). Cette annulation réciproque des deux

réactions explique pourquoi les patients avec greffe de rein peuvent parfois arrêter leur traitement immunosuppresseur sans perdre leur allogreffe [12]. Ceci permet aussi de justifier le peu de valeur du système HLA dans les transplantations d'organes et la rareté des GVH après transplantation des organes immunologiquement actifs, comme l'intestin ou le foie. On peut aussi enfin comprendre le caractère cyclique des crises immunologiques et de leur disparition, d'abord observé chez les receveurs de greffe de rein [13], qui peuvent être traités par des modifications de la fonction de l'organe allogreffé.

TABLEAU I. — Différence entre les tableaux cliniques des greffes d'organe et des greffes de moelle.

<b>Greffes d'organe</b>		<b>Greffes de moelle</b>	
Non	←	Aphasie lymphoïde de l'Hôte	→ Oui
Accessoire	←	Système HLA	→ Essentiel
Rejet	←	Principales complications	→ Réaction du greffon contre l'Hôte
Rare	←	Absence d'immunosuppression	→ Fréquente
"Acceptance"	←	Raisons du succès	→ Tolérance

\* Ce traitement ne permet qu'une réaction du greffon contre l'Hôte.

Cette double réaction immunologique rend mieux compte qu'autrefois des succès et des échecs après transplantation : succès signifie que le chimérisme provoqué peut être ou ne pas être dépendant de l'immunosuppression ; échec veut dire que le traitement ne contrôle pas la réaction de l'hôte contre le greffon ou du greffon contre l'hôte. Les histologistes ont montré que les deux réactions peuvent s'observer dans les rejets de foie ou d'intestin, mais que le résultat final est soit le rejet, soit la GVH. Dans le rein ou dans le cœur des receveurs qui sont exposés à un passage modeste des leucocytes, la constatation de lymphocytes dans les allogreffes des receveurs est presque toujours interprétée comme une réaction de rejet.

## RÉACTION IMMUNOLOGIQUE

Dans une vision prophétique, H.S. Lawrence avait comparé la réaction immédiate du rejet des allogreffes aux réactions d'hypersensibilité de type retardé, comme celles observées dans la tuberculose [14]. À cette époque, les phénomènes contrôlés par le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) étaient totalement inconnus. Quand ils furent découverts [15], il parut évident que les phénomènes immunologiques, aboutissant au rejet des cellules infectées ou tumorales, étaient l'équivalent physiologique des réactions de rejet des allogreffes. Les infections qui provoquaient de telles réponses étaient liées aux virus, bactéries, champignons (souvent intracellulaires), n'induisant pas de lésions cytopathologiques, à l'opposé des agents pathogènes (le plus souvent extracellulaires), qui provoquent directement une action cellulaire léthale.

Alors que les virus, les bactéries et les protozoaires, dont l'action est directe et immédiate sur les cellules, sont rapidement contrôlés, les micro-organismes moins ou non cytopathologiques peuvent persister chez l'hôte et y survivre [16, 17]. Les micro-parasites intracellulaires sont d'abord contrôlés par le MHC, avec une réponse restreinte aux lymphocytes cytolytiques T qui agissent directement sur les cellules de l'hôte, modifiés par l'agent pathogène [15]. Pour prévenir cette lésion de l'hôte, il existe des mécanismes qui peuvent diminuer ou faire disparaître la réaction immune. C'est cette manière de modifier la réaction adaptative immune qui pourrait aider l'immunosuppression dans le domaine de la transplantation.

Malgré d'importantes découvertes dans l'immunologie fondamentale, le succès des transplantations d'organes réalisées actuellement est longtemps resté difficile à comprendre. La découverte en 1992 du microchimérisme chez des receveurs d'organes après transplantation prolongée a suggéré que la migration de l'antigène, plus que l'antigène lui-même, jouait un rôle essentiel dans la réponse adaptative (c'est-à-dire l'immunité et non pas la non réactivité) [2, 3]. Au même moment, la même hypothèse a été formulée par Zinkernagel dans les maladies infectieuses provoquées par des micro-organismes non cytopathologiques, essentiellement sur des observations après infections virales expérimentales [16, 17]. Comme dans la transplantation, les conclusions de Zinkernagel étaient fondées sur des études sur l'animal plus que sur des extrapolations à partir d'analyses *in vitro*.

Dans ces deux domaines (transplantation et infection), la suppression de la réponse immunitaire ne peut être expliquée que par deux mécanismes. Le premier mécanisme est la délétion ou la suppression du clone induit par l'antigène dans les organes lymphoïdes. Le deuxième mécanisme est l'indifférence immunologique qui suppose que l'antigène ait évité les organes lymphoïdes pendant sa migration ou son trajet final. La cinétique des antigènes, provoquant soit une réaction immunologique aiguë, soit une indifférence immunologique, est influencée par la qualité, la dose, la cinétique, le cheminement et la localisation de l'antigène. Bien que la relation entre l'immunité après infection ou l'immunité de transplantation soit compliquée

par la présence, dans la transplantation, d'une double réaction immune (réaction de l'hôte contre le greffon ou réaction du greffon contre l'hôte) et l'addition de ces deux facteurs d'immunosuppression, les deux mécanismes d'acquisition de la tolérance et les règles par lesquelles ils agissent sont fondamentalement les mêmes en transplantation et dans le domaine de l'infection.

Après infection des cellules par des micro-organismes non cytopathogènes ou après transplantation d'une allogreffe, une réaction immunologique immune d'abord importante peut disparaître après délétion du clone. Cette tolérance de l'allogreffe est comparable à l'état des porteurs asymptomatiques des infections non cytopathogènes (comme l'hépatite virale B ou C).

La part de cette indifférence immunologique dans les allogreffes d'organe est moins évidente que dans certaines maladies infectieuses dans lesquelles le micro-parasite migre et reste localisé dans des sites non lymphoïdes, par exemple dans la rage (axones neuronales), les verrues ou les virus papillomateux (kératinocyte). Cependant, la diminution de l'immunogénicité dans les allogreffes avec diminution du passage des leucocytes et éventuellement présence d'un grand nombre de cellules chimériques dans les tissus et les organes de l'hôte non lymphoïdes illustrent bien « l'équilibre » entre les mécanismes d'activation et d'indifférence immunologique.

## ANTITHÈSE

Il est possible que la migration de l'antigène initie un mécanisme de tolérance s'auto-entretenant et s'autorégulant en faisant par exemple intervenir des phénomènes de blocage, de suppression par d'autres cellules, des cytokines, des anticorps augmentant la réaction ou idiotypiques. De tels mécanismes peuvent être importants dans certaines circonstances, liés au modèle, au temps d'exposition à l'antigène ou à d'autres paramètres. Cependant, ils restent aujourd'hui encore mal compris et ne semblent pas essentiels pour expliquer le rôle clé de la migration de l'antigène et de sa localisation.

Les critiques sur la signification du microchimérisme (résumées dans les références 18 à 21) ont porté sur la difficulté d'observer les leucocytes du donneur dans le sang ou dans les tissus des receveurs d'organes, le développement de rejet aigu ou chronique malgré le chimérisme, l'incapacité d'utiliser ces microchimérismes pour guider la réduction des doses après transplantation. Plus qu'une contradiction, ces observations semblent intéressantes et renforcent notre conviction que le chimérisme des leucocytes du donneur est un pré-requis pour l'acceptation des allogreffes d'organes [1-3, 10, 12].

## AUTRES CONSÉQUENCES IMMUNOLOGIQUES

Les variations des temps de tolérance des greffes d'une espèce à l'autre sont intéressantes : elles se traduisent en jours ou semaines pour les petits rongeurs, en mois et années pour les humains. Ces variations semblent corrélées avec la taille de l'hôte, la durée de sa gestation ou sa durée de vie, mais non avec les comportements *in vitro* des cellules immunologiques, qui sont structurellement et fonctionnellement identiques dans toute la lignée des mammifères.

Comme le fœtus possède des cellules immunologiques T dans le premier stade de son développement [22-24], il peut être envisagé que la migration et la localisation de l'antigène soient la base de la discrimination ontologique du soi et du non soi, par un mécanisme identique à celui de la tolérance acquise. Des maladies auto-immunes pourraient traduire la rupture de l'équilibre qui s'était établi pendant la vie fœtale entre les compartiments lymphoïdes et non lymphoïdes (tolérance du soi).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] STARZL T.E., ZINKERNAGEL R.M. — The regulation of immune reactivity by antigen migration and localization : a comparison of tolerance to infectious agents and allografts. *New Eng. J. Med.*, in press.
- [2] STARZL T.E., DEMETRIS A.J., MURASE N., ILDSTAD S., RICORDI C., TRUCO M. — Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet*, 1992, 339, 1579-1582.
- [3] STARZL T.E., DEMETRIS A.J., TRUCCO M., MURASE N., RICORDI C., ILDSTAD S., RAMOS H., TODO S., TZAKIS A., FUNG J.J., NALESNIK M., RUDERT W.A., KOCOVA M. — Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation : The basis of graft acceptance. *Hepatology*, 1993, 17, 1127-1152.
- [4] STEINMAN R.M., COHN Z.A. — Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.*, 1973, 137, 1142-1162.
- [5] SCHLITT H.J., HUNDRIESER J., HISANAGA M., UTHOFF K., KARCK M., WAHLERS T., WONIGET K., PICHLMAYR R. — Patterns of donor-type microchimerism after heart transplantation. *Lancet*, 1994, 343, 1469-1471.
- [6] DEMETRIS A.J., MURASE N., FUJISAKI S., FUNG J.J., RAO A.S., STARZL T.E. — Hematolymphoid cell trafficking, microchimerism, and GVHD reactions after liver, bone marrow, and heart transplantation. *Transplantation Proc*, 1993, 25, 3337-3344.
- [7] QIAN S., DEMETRIS A.J., MURASE N., RAO A. S., FUNG J.J., STARZL T.E. — Murine liver allograft transplantation : Tolerance and donor cell chimerism. *Hepatology*, 1994, 19, 916-924.
- [8] MURASE N., STARZL T.E., TANABE M., FUJISAKI S., MIYAZAWA H., YE Q., DELANEY C.P., FUNG J.J., DEMETRIS A.J. — Variable chimerism, graft versus host disease, and tolerance after different kinds of cell and whole organ transplantation from Lewis to Brown-Norway rats. *Transplantation*, 1995, 60, 158-171.
- [9] TERAKURA M., MURASE N., DEMETRIS A.J., YA Q., THOMSON A., STARZL T.E. — The lymphoid/non-lymphoid compartmentalization of donor leukocyte chimerism in rat recipients of heart allografts, with or without adjunct bone marrow : correlations with chronic rejection. *Transplantation*, in press.

- [10] STARZL T.E., DEMETRIS A.J. — Transplantation milestones : viewed with one-and two-way paradigms of tolerance. *Jama*, 1995, 273, 876-879.
- [11] PRZEPIORKA D., THOMAS E.D., DURHAM D.M., FISHER L. — Use of a probe to repeat sequence of the Y chromosome for detection of host cells in peripheral blood of bone marrow transplant recipients. *Am J. Clin Pathol.*, 1991, 95, 201-206.
- [12] STARZL T.E., DEMETRIS A.J., MURASE N., TRUCCO M., THOMSON A.W., RAO A.S. — The lost chord : Microchimerism. *Immunol Today*, 1996, 584, 17, 577-584.
- [13] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., WADDELL W.R. — The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet*, 1963, 117, 385-395.
- [14] LAWRENCE H.S. — Homograft sensitivity. An expression of the immunologic origins and consequences of individuality. *Physiological Reviews*, 1959, 39, 811-859.
- [15] ZINKERNAGEL R.M., DOHERTY P.C. — The discovery of MHC restriction. *Immunology Today*, 1997, 18, 14-17.
- [16] ZINKERNAGEL R.M. — Immunology taught by viruses. *Science*, 1996, 271, 173-178.
- [17] ZINKERNAGEL R.M., BACHMANN M.F., KUNDING T.M., OEHEIN S., PIRCHER H., HENGARTNER H. — On immunologic memory. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 333-367.
- [18] SCHLITT H.J., HUNDRIESER J., HISANAGA M., UTHOFF K., KARCK M., WAHLERS T., WONIGEIT K., PICHLMAYR R. — Patterns of donor-type microchimerism after heart transplantation. *Lancet*, 1994, 343, 1469-1471.
- [19] SUBERBIELLE C., CAILLAT-ZUCMAN S., LEGENDRE C., BODEMER C., NOEL L.H., KREIS H., BACH J.F. — Peripheral microchimerism in long-term cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet*, 1994, 343, 1468-1469.
- [20] BUSHELL A., PEARSON T.C., MORRIS P.J., WOOD K.J. — Donor-recipient microchimerism is not required for tolerance induction following recipient pretreatment with donor specific transfusion and anti-CD4 antibody. *Transplantation*, 1995, 59, 1367-1371.
- [21] WOOD K., SACHS D.H. — Chimerism and transplantation tolerance : cause and effect. *Immunol. Today*, 1996, 17, 584-587 ; 588.
- [22] MATZINGER P. — Tolerance danger and the extended family. *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, 991-1045.
- [23] STERZL J., SILVERSTEIN A.M. — Development aspects of immunity. *Adv Immunol.*, 1967, 6, 337-459.
- [24] RIDGE J.P., FUCHS E.J., MATZINGER P. — Neonatal tolerance revisited : turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science*, 1996, 271, 1723-1726.

## DISCUSSION

**M. Louis AUQUIER**

*À la lumière des acquisitions récentes en immunologie, existe-t-il une explication du phénomène de tolérance du fœtus par la mère durant la grossesse ?*

Il est connu, depuis presque trente ans, que des cellules sémiallogéniques sont observées dans le sang de la mère pendant la grossesse. La meilleure preuve

expérimentale a été publiée par des chercheurs français sur la souris <sup>1-2</sup>. Les mêmes phénomènes ont été retrouvés chez l'Homme <sup>3</sup>. Il peut être important, comme vous le suggérez, de savoir quel est le rôle de cette « fuite » de cellules fœtales dans la survie de l'enfant pendant la grossesse et du « rejet » du nouveau-né à l'accouchement. Fortuitement, des cellules d'origine fœtale ont été retrouvées, dans le sang d'une femme, vingt-sept ans après la naissance de son enfant <sup>4</sup>.

#### M. Maurice TUBIANA

*Comment ces concepts s'appliquent-ils à l'immunosurveillance des cellules malignes et peuvent-ils expliquer les succès ou les échecs de cette immunosurveillance ?*

Le concept que j'ai décrit peut expliquer, au moins en partie, les succès ou les échecs de la surveillance tumorale. Cela a été discuté ailleurs par R. Zinkernagel en prenant comme exemples des tumeurs spécifiques <sup>5</sup>. Ainsi, l'inaccessibilité des antigènes tumoraux dans les organes lymphoïdes, l'incapacité des lymphocytes T cytotoxiques (LCT) ou des anticorps neutralisant d'atteindre les tumeurs illustrent les échecs de l'immunothérapie.

1. LIEGOIS A., GAILLARD M.C., OUVRE E., LEWIN D. — Microchimerism in pregnant mice. *Transplant Proc*, 1981, 13, 1250-1252.
2. PHILIP P.J.M., AYRAUD N., MASSEYEFF R. — Transfer, tissue localization and proliferation of fetal cells in pregnant mice. *Immunology Letters*, 1982, 4, 175-178.
3. HERZENBERG L.A., BIANCHI D.W., SCHRODER J., CANN H.M., IVERSON G.M. — Fetal cells in the blood of pregnant women : Detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1979, 76, 1453-1455.
4. BIANCHI E.W., ZICKWOLF G.K., WEIL G.J., SYLVESTER S., De MARIA M.A. — Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93, 705-708.
5. ZINKERNAGEL R.M., EHL S., AICHELE P., OEHEH S., KUNDIG T., HENGARTNER H. — Antigen localization regulates immune responses in a dose — and time-dependant fashion : a geographical view of immune reactivity. *Immunol Reviews*, 1997, 156, 199-209.